МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-001524/08- 26 04 16
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Доцетера®
наименование лекарственного препарата

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 40 мг/мл
лекарственная форма, дозировка

Эриохем С.А., Аргентина
наименование производителя, страна

Изменение № 7

Дата внесения Изменения «____» 26 04 16 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Состав *Доцетера®, концентрат для приготовления раствора для инфузий 40 мг/мл:* *Флакон по 0,5 мл:* Действующее вещество: доцетаксел (безводный) – 20,0 мг Вспомогательные вещества: полисорбат 80 – 0,5 мл, лимонная кислота безводная до pH 3,0-5,0 Прилагаемый растворитель: раствор этанола 13% (вес/вес) – 1,5 мл *Флакон по 1,25 мл:* Действующее вещество: доцетаксел (безводный) – 50,0 мг Вспомогательные вещества: полисорбат 80 – 1,25 мл, лимонная кислота безводная до pH 3,0-5,0 Прилагаемый растворитель: раствор этанола 13% (вес/вес) – 3,75 мл *Флакон по 1,5 мл:* Действующее вещество: доцетаксел (безводный) – 60,0 мг Вспомогательные вещества: полисорбат 80 – 1,5 мл, лимонная кислота безводная до pH 3,0-5,0 Прилагаемый растворитель: раствор этанола 13% (вес/вес) – 4,5 мл	**Состав** *Доцетера®, концентрат для приготовления раствора для инфузий 40 мг/мл:* *Флакон по 0,5 мл:* Действующее вещество: доцетаксел (безводный) – 20,0 мг Вспомогательные вещества: полисорбат 80 – 0,5 мл, лимонная кислота безводная до pH 3,0-5,0 Прилагаемый растворитель: раствор этанола 13% (вес/вес) – 1,5 мл *Флакон по 1,25 мл:* Действующее вещество: доцетаксел (безводный) – 50,0 мг Вспомогательные вещества: полисорбат 80 – 1,25 мл, лимонная кислота безводная до pH 3,0-5,0 Прилагаемый растворитель: раствор этанола 13% (вес/вес) – 3,75 мл *Флакон по 1,5 мл:* Действующее вещество: доцетаксел (безводный) – 60,0 мг Вспомогательные вещества: полисорбат 80 – 1,5 мл, лимонная кислота безводная до pH 3,0-5,0 Прилагаемый растворитель: раствор этанола 13% (вес/вес) – 4,5 мл

Флакон по 1,75 мл: Действующее вещество: доцетаксел (безводный) – 70,0 мг Вспомогательные вещества: полисорбат 80 – 1,75 мл, лимонная кислота безводная до pH 3,0-5,0 Прилагаемый растворитель: раствор этанола 13% (вес/вес) – 5,25 мл *Флакон по 2,0 мл:* Действующее вещество: доцетаксел (безводный) – 80,0 мг Вспомогательные вещества: полисорбат 80 – 2,0 мл, лимонная кислота безводная до pH 3,0-5,0 Прилагаемый растворитель: раствор этанола 13% (вес/вес) – 6,0 мл	*Флакон по 1,75 мл:* Действующее вещество: доцетаксел (безводный) – 70,0 мг Вспомогательные вещества: полисорбат 80 – 1,75 мл, лимонная кислота безводная до pH 3,0-5,0 Прилагаемый растворитель: раствор этанола 13% (вес/вес) – 5,25 мл *Флакон по 2,0 мл:* Действующее вещество: доцетаксел (безводный) – 80,0 мг Вспомогательные вещества: полисорбат 80 – 2,0 мл, лимонная кислота безводная до pH 3,0-5,0 Прилагаемый растворитель: раствор этанола 13% (вес/вес) – 6,0 мл *Флакон по 2,75 мл:* Действующее вещество: доцетаксел (безводный) – 110,0 мг Вспомогательные вещества: полисорбат 80 – 2,75 мл, лимонная кислота безводная до pH 3,0-5,0 Прилагаемый растворитель: раствор этанола 13% (вес/вес) – 8,25 мл *Флакон по 3,0 мл:* Действующее вещество: доцетаксел (безводный) – 120,0 мг Вспомогательные вещества: полисорбат 80 – 3,0 мл, лимонная кислота безводная до pH 3,0-5,0 Прилагаемый растворитель: раствор этанола 13% (вес/вес) – 9,0 мл *Флакон по 4,0 мл:* Действующее вещество: доцетаксел (безводный) – 160,0 мг Вспомогательные вещества: полисорбат 80 – 4,0 мл, лимонная кислота безводная до pH 3,0-5,0 Прилагаемый растворитель: раствор этанола 13% (вес/вес) – 12,0 мл
Показания к применению • Адъювантная терапия при операбельном раке молочной железы с поражением регионарных лимфоузлов (в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом);	**Показания к применению** • Рак молочной железы - *Адъювантная терапия* Операбельный рак молочной железы (препарат Доцетера® в комбинации с

• Местно распространенный или метастатический рак молочной железы (в комбинации с доксорубицином) в качестве первичного химиотерапевтического лечения (1-ая линия) или, при неэффективности предшествующего лечения, включающего антрациклины или алкилирующие средства, в качестве терапии 2-ой линии (в монотерапии и в комбинации с капецитабином, если предшествующее лечение включало антрациклины); • Метастатический рак молочной железы с опухолевой экспрессией HER2 (в комбинации с трастузумабом, в случае отсутствия предшествующей химиотерапии); • Неоперабельный, местно распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого (в комбинации с цисплатином или карбоплатином) в качестве терапии 1-ой линии или в монотерапии в качестве терапии 2-ой линии при неэффективности химиотерапии, включающей препараты платины; • Метастатический рак яичников при неэффективности предшествующей терапии (терапия 2-ой линии); • Неоперабельный, местнораспространенный плоскоклеточный рак головы и шеи (в комбинации с цисплатином и фторурацилом) в качестве терапии 1-ой линии; • Метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи при неэффективности предшествующего лечения (терапия 2-ой линии); • Метастатический, гормонорезистентный рак предстательной железы (в комбинации с преднизолоном или преднизоном); • Метастатический рак желудка, включая кардиальный отдел, (в комбинации с цисплатином и фторурацилом) в качестве терапии 1-ой линии.	доксорубицином и циклофосфамидом): а) операбельный рак молочной железы с поражением регионарных лимфоузлов; б) операбельный рак молочной железы без поражения регионарных лимфоузлов у пациенток, которым показано проведение химиотерапии согласно установленным международным критериям отбора для первичной химиотерапии ранних стадий рака молочной железы (при наличии одного или более факторов высокого риска развития рецидива: размер опухоли более 2 см, отрицательный статус эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, высокая гистологическая степень злокачественности опухоли (степень 2-3), возраст менее 35 лет). Операбельный рак молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 (доксорубицин и циклофосфамид с последующим применением препарата Доцетера® в комбинации с трастузумабом (схема АС ТН)). - *Неоадъювантная терапия* Операбельный и местно-распространенный рак молочной железы (доксорубицин и циклофосфамид с последующим применением препарата Доцетера®). Метастатический и/или местно-распространенный рак молочной железы (РМЖ): - Местнораспространенный или метастатический РМЖ (в комбинации с доксорубицином), в качестве терапии 1-ой линии); - Местнораспространенный или метастатический РМЖ при неэффективности предшествующей химиотерапии, включавшей антрациклины или алкилирующие средства (в монотерапии); - Местнораспространенный или метастатический РМЖ при неэффективности предшествующей химиотерапии, включавшей антрациклины (в комбинации с капецитабином); - Метастатический РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2 (в комбинации с трастузумабом, терапия 1-ой линии); • Немелкоклеточный рак легкого - Местнораспространенный или

	метастатический немелкоклеточный рак легкого при неэффективности предшествующей химиотерапии (препарат Доцетера® в монотерапии); - Неоперабельный местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого (в комбинации с цисплатином и карбоплатином) как альтернативный вариант лечения, для основанной на цисплатине терапии, терапия 1-ой линии; • Метастатический рак яичников при неэффективности предшествующей терапии 1-ой линии (монотерапия, терапия 2-ой линии); • Местнораспространенный плоскоклеточный рак головы и шеи (в комбинации с цисплатином и фторурацилом, индукционная терапия); • Метастатический, гормонорезистентный (андрогеннезависимый) рак предстательной железы (в комбинации с преднизолоном или преднизоном); • Метастатический рак желудка, включая кардиальный отдел, (в комбинации с цисплатином и фторурацилом) в качестве терапии 1-ой линии.
Способ применения и дозы При выборе дозы и режима введения Доцетеры в каждом индивидуальном случае следует обращаться к специальной литературе. Внутривенно, путем медленной инфузии (в течение 1 ч), в дозе 60-100 мг/м^2 поверхности тела, каждые 3 недели. Для предупреждения реакций повышенной чувствительности, а также с целью уменьшения задержки жидкости всем больным (исключая больных раком предстательной железы) до введения препарата проводится премедикация глюкокортикостероидами, например, дексаметазон внутрь в дозе 16 мг/сутки (по 8 мг два раза в день), в течение 3-х дней, начиная за 1 день до введения доцетаксела. Больным раком предстательной железы, получающих сопутствующее лечение преднизоном или преднизолоном, проводится премедикация дексаметазоном в дозе 8 мг за 12, 3 и 1 час до начала введения доцетаксела. Для снижения риска развития	**Способ применения и дозы** Лечение препаратом Доцетера® следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой химиотерапии в условиях специализированного стационара. Для предупреждения реакций повышенной чувствительности, а также с целью уменьшения задержки жидкости всем пациентам, получающим препарат Доцетера® (кроме пациентов с раком предстательной железы, рекомендации для премедикации которых см. ниже), в случае отсутствия противопоказаний до его введения проводится премедикация глюкокортикостероидом, например, дексаметазоном, внутрь в дозе 16 мг/сутки (по 8 мг два раза в сутки) в течение 3-х дней, начиная за 1 день до введения препарата Доцетера®. У пациентов с раком предстательной железы, получающих сопутствующее лечение преднизоном или преднизолоном, проводится премедикация дексаметазоном в дозе 8 мг за

гематологических осложнений рекомендуется профилактическое введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).

Рак молочной железы

Рекомендуемая доза Доцетеры 60-100 мг/м^2 каждые 3 недели.

При адъювантной терапии больных с операбельной формой рака молочной железы, препарат Доцетера вводится в дозе 75 мг/м^2 через 1 час после введения доксорубицина (50 мг/м^2) и циклофосфамида (500 мг/м^2) каждые 3 недели. Всего проводится 6 циклов.

В качестве монотерапии препарат назначается в дозе 100 мг/м^2 каждые 3 недели. При комбинации с доксорубицином (50 мг/м^2) или капецитабином (1250 мг/м^2 внутрь 2 раза в сутки в течение 2-х недель с последующим недельным перерывом) Доцетера вводится в дозе 75 мг/м^2 каждые 3 недели.

В случае комбинации с трастузумабом рекомендованная доза препарата Доцетера составляет 100 мг/м^2 каждые 3 недели. Для уточнения дозы и способа введения трастузумаба см. инструкцию по медицинскому применению трастузумаба.

Немелкоклеточный рак легкого

Доцетера вводится и при монотерапии, и в комбинации с препаратами платины в дозе 75 мг/м^2 каждые 3 недели.

Метастатический рак яичников

Доцетера вводится в дозе 100 мг/м^2 каждые 3 недели.

Неоперабельный местно-распространенный плоскоклеточный рак головы и шеи

Доцетеру вводят в дозе 75 мг/м^2. После каждой инфузии Доцетеры в тот же день проводят инфузию цисплатина в дозе 75 мг/м^2 в течение 1 ч, с последующей инфузией фторурацила в дозе 750 мг/м^2/сут в виде 24-часовой инфузии в течение 5 дней. Этот режим назначают 1 раз в 3 недели и повторяют до 4 циклов. После курсового проведения химиотерапии назначают лучевую терапию.

Метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи

Доцетеру вводят в дозе 100 мг/м^2 каждые 3 недели.

12, 3 и 1 час до начала введения препарата Доцетера®.

Для снижения риска развития гематологических осложнений рекомендуется профилактическое введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).

Препарат Доцетера® вводится внутривенно капельно в течение 1 часа 1 раз в 3 недели.

Рак молочной железы (РМЖ)

Адъювантная терапия

При адъювантной терапии операбельного РМЖ с поражением регионарных узлов и операбельного РМЖ без поражения регионарных лимфоузлов, рекомендуемая доза препарата Доцетера составляет 75 мг/м^2 через 1 час после введения доксорубицина (50 мг/м^2) и циклофосфамида (500 мг/м^2) каждые три недели (схема ТАС). Всего 6 циклов (см. также далее «Коррекция доз при химиотерапии»).

При адъювантной терапии пациентов с операбельным раком молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 рекомендуются указанные ниже дозы препарата Доцетера®.

- *Химиотерапия по схеме АС ТН*

- АС (циклы 1-4): доксорубицин (А) 60 мг/м^2 с последующим введением циклофосфамида (С) 600 мг/м^2 каждые 3 недели, 4 цикла.
- ТН (циклы 5-8): доцетаксел (Т) 100 мг/м^2 1 раз в 3 недели, 4 цикла и трастузумаб (Н), вводимый еженедельно в соответствии со следующей схемой:
  - цикл 5 (начинается через 3 недели после последнего цикла АС):
    день 1: трастузумаб 4 мг/кг (нагрузочная доза),
    день 2: доцетаксел 100 мг/м^2,
    день 8 и 15: трастузумаб 2 мг/кг;
  - циклы 6-8:
    день 1: доцетаксел 100 мг/м^2 и трастузумаб 2 мг/кг,
    день 8 и 15: трастузумаб 2 мг/кг.
  - Через три недели после дня 1 цикла 8: трастузумаб 6 мг/кг каждые 3 недели.

  Трастузумаб вводится в общей сложности в течение 1 года.

Неоадъювантная терапия

Для проведения неоадъювантной терапии пациентов с операбельным и местно-распространенным раком молочной железы

Метастатический гормонорезистентный рак предстательной железы Доцетеру вводят в дозе 75 мг/м^2 1 раз в 3 недели. Преднизон или преднизолон назначают внутрь по 5 мг 2 раза в сутки длительно на весь период курсового лечения препаратом. **Метастатический рак желудка, включая кардиальный отдел** Доцетеру вводят в дозе 75 мг/м^2 1 раз в 3 недели. После инфузии препарата Доцетера в тот же день проводят инфузию цисплатина в дозе 75 мг/м^2 в течение 1-3 ч, с последующей инфузией фторурацила в дозе 750 мг/м^2/сут в виде 24-часовой инфузии в течение 5 дней, начиная с момента окончания инфузии цисплатина.	рекомендуются указанные ниже дозы препарата Доцетера®: - АС (циклы 1-4): доксорубицин (А) 60 мг/м^2 с последующим введением циклофосфамида (С) 600 мг/м^2 каждые 3 недели, 4 цикла. - Т (циклы 5-8): доцетаксел (Т) 100 мг/м^2 1 раз в 3 недели, 4 цикла. *Местно-распространенный или метастатический РМЖ* При местно-распространенном или метастатическом РМЖ в качестве терапии первой линии доцетаксел 75 мг/м^2 вводится в комбинации с доксорубицином 50 мг/м^2; в качестве терапии 2 линии рекомендованная доза доцетаксела в монотерапии составляет 100 мг/м^2. Для комбинации препарат Доцетера® плюс трастузумаб рекомендуемая доза препарата Доцетера® составляет 100 мг/м^2 каждые 3 недели с еженедельным введением трастузумаба. Первоначальная внутривенная инфузия доцетаксела проводится на следующий день после введения первой дозы трастузумаба. Последующие дозы доцетаксела вводятся непосредственно после окончания внутривенной инфузии трастузумаба (при хорошей переносимости предшествующей дозы трастузумаба). Для получения информации о дозах и способе введения трастузумаба см. инструкцию по медицинскому применению трастузумаба. При комбинации с капецитабином рекомендованная доза доцетаксела составляет 75 мг/м^2 каждые 3 недели, а капецитабина – 1250 мг/м^2 внутрь два раза в сутки (в течение 30 мин после еды) в течение 2-х недель с последующим однонедельным периодом отдыха. Для расчета дозы капецитабина в соответствии с площадью поверхности тела см. инструкцию по применению капецитабина. ***Немелкоклеточный рак легкого*** У пациентов, не получавших ранее химиотерапию, рекомендуется следующая схема лечения: доцетаксел 75 мг/м^2, сразу после него введение цисплатина 75 мг/м^2 в течение 30-60 мин или карбоплатина (AUC 6 мг/мл/мин) в течение 30-60 мин. Для лечения после неэффективности химиотерапии на основе препаратов платины, рекомендуется монотерапия доцетакселом в дозе 75 мг/м^2.

Метастатический рак яичников
Для терапии 2-ой линии рака яичников рекомендуется доза доцетаксела 100 мг/м^2 каждые 3 недели в монотерапии.

Рак предстательной железы
Для лечения пациентов с раком предстательной железы рекомендованная доза препарата Доцетера® составляет 75 мг/м^2 раз в три недели. Преднизон или преднизолон принимают длительно по 5 мг внутрь 2 раза в сутки.

Рак желудка
Для лечения рака желудка рекомендуемая доза препарата Доцетера® составляет 75 мг/м^2 в виде одночасовой внутривенной инфузии с последующей внутривенной инфузией цисплатина 75 мг/м^2 в течение 1-3 ч (оба препарата только в первый день каждого цикла химиотерапии). По завершении введения цисплатина проводят 24-часовую внутривенную инфузию фторурацила 750 мг/м^2/сутки в течение 5 суток. Лечение повторяется каждые 3 недели. Пациенты должны получать премедикацию противорвотными препаратами и соответствующее дополнительное введение жидкости (гидратацию) при введении цисплатина. Для уменьшения риска гематологической токсичности (см. далее «Коррекция доз при химиотерапии») с профилактической целью показано введение Г-КСФ.

Рак головы и шеи
Пациенты должны получать премедикацию противорвотными препаратами, им должна проводиться соответствующая гидратация (до и после введения цисплатина). Следует проводить профилактику развития нейтропенических инфекций. Все пациенты, у которых применялись схемы лечения, содержащие препарат Доцетера®, получали антибиотики с профилактической целью.
Индукционная химиотерапия с последующей лучевой терапией
Для индукционной терапии при местно-распространенном неоперабельном плоскоклеточном раке головы и шеи рекомендованная доза препарата Доцетера®

составляет 75 мг/м^2 в виде одночасовой внутривенной инфузии с последующим введением цисплатина в дозе 75 мг/м^2 в течение 1 ч (оба препарата вводятся только в первый день каждого цикла химиотерапии). После этого проводится непрерывная внутривенная инфузия фторурацила в дозе 750 мг/м^2/сутки в течение 5 суток. Эта схема повторяется каждые 3 недели в течение 4-х циклов. После химиотерапии пациентам должна быть проведена лучевая терапия.

Индукционная химиотерапия с последующей химиолучевой терапией

Для индукционной терапии местно-распространенного плоскоклеточного рака головы и шеи (технически нерезектабельного, с низкой вероятностью хирургического излечения или при решении сохранения органа) рекомендованная доза препарата Доцетера® составляет 75 мг/м^2 в виде одночасовой внутривенной инфузии с последующей 0,5 – 3 - часовой внутривенной инфузией цисплатина 100 мг/м^2 (оба препарата вводятся только в первый день каждого цикла химиотерапии) и с последующей непрерывной инфузией фторурацила в дозе 1000 мг/м^2/сутки с 1 по 4 день. Эта схема лечения повторяется каждые 3 недели, всего 3 цикла. После химиотерапии пациентам должна быть проведена химиолучевая терапия. Для получения сведений о коррекции доз цисплатина и фторурацила, см. инструкции по применению этих препаратов.

Коррекция дозы

Доцетера вводится при количестве нейтрофилов >1500/мкл. При снижении числа нейтрофилов <500/мкл, которое наблюдалось более недели, или развитии фебрильной нейтропении, или развитии выраженных кожных реакций, или выраженной периферической нейропатии во время терапии доцетакселом, дозу этого препарата для следующих введений следует снизить с 100 до 75 мг/м^2 и/или с 75 до 60 мг/м^2. Если подобные осложнения возникают и при применении Доцетеры в дозе 60 мг/м^2 лечение следует прекратить.

При комбинированной терапии рака молочной железы

Пациенты с операбельной формой рака молочной железы, получающие адъювантную терапию, в случае развития фебрильной

Коррекция доз химиотерапии

Общие рекомендации

Препарат Доцетера® должен вводиться при количестве нейтрофилов в периферической крови ≥ 1500/мкл. В случае развития фебрильной нейтропении, снижения числа нейтрофилов < 500/мкл длительностью более одной недели, выраженных или кумулятивных (усиливающихся при повторных введениях) кожных реакций, или выраженной периферической нейропатии на фоне терапии доцетакселом, его доза при следующих введениях должна быть снижена со 100 мг/м^2 до 75 мг/м^2 и/или с 75 мг/м^2 до 60 мг/м^2. Если подобные реакции сохраняются и при дозе доцетаксела 60 мг/м^2, лечение им следует прекратить.

Комбинированная терапия, включающая препарат Доцетера®, для лечения РМЖ

нейтропении должны получать Г-КСФ во время всех последующих циклах. При сохранении фебрильной нейтропении необходимо снизить дозу препарата Доцетера до 60 мг/м^2 а также продолжить прием Г-КСФ. Если Г-КСФ не используется, то дозу препарата Доцетера следует снизить с 75 мг/м^2 до 60 мг/м^2. Для пациентов со стоматитом 3 и 4 степени (классификация токсичности противоопухолевой химиотерапии по ВОЗ) требуется снижение дозы до 60 мг/м^2.

При комбинированном применении препарата Доцетера и капецитабина при первом возникновении токсичности 2 степени, сохраняющейся до начала следующего цикла терапии препаратами Доцетера/капецитабин, лечение может быть отложено пока уровень токсичности не снизится до степени 0-1, при этом во время следующего цикла лечения вводится 100% первоначальной дозы препарат Доцетера. В случае повторного возникновения токсичности 2 степени или первого эпизода токсичности 3 степени в любое время цикла терапии, лечение откладывается пока не снизится уровень токсичности до 0-1 степени, затем лечение препаратом Доцетера возобновляется в дозе 55 мг/м^2.

При любых последующих проявлениях токсичности или появлении любых видов токсичности 4 степени введение препарата Доцетера должно быть прекращено.

Коррекцию доз капецитабина следует проводить в соответствии с его инструкцией по медицинскому применению.

При комбинированной терапии немелкоклеточного рака легких

Доза препарата Доцетера в следующем цикле должна быть снижена до 65 мг/м^2 для пациентов, которые первоначально получают Доцетеру в дозе 75 мг/м^2 в комбинации с цисплатином или карбоплатином, у которых количество тромбоцитов в предыдущем цикле лечения снижалось до <25000/мкл (с цисплатином) и до <75000/мкл (карбоплатином), или у пациентов с развившейся фебрильной нейтропенией, или у пациентов с серьезными проявлениями негематологической токсичности. Рекомендаций по коррекции дозы цисплатина в его инструкции по медицинскому применению.

При комбинации препарата Доцетера с

Адъювантная терапия рака молочной железы.

Пациенткам с раком молочной железы, получающим адъювантную терапию препаратом Доцетера® в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (схема ТАС), с целью первичной профилактики рекомендуется введение Г-КСФ. Пациенткам, которые перенесли фебрильную нейтропению или нейтропеническую инфекцию, о всех последующих циклах необходимо уменьшить дозу препарата Доцетера® до 60 мг/м^2. У пациенток, у которых развился стоматит 3 или 4 степени тяжести, необходимо снижение дозы доцетаксела до 60 мг/м^2.

Препарат Доцетера® в химиотерапевтической схеме АС Т

При операбельном и местно-распространенном раке молочной железы после эпизода фебрильной нейтропении или инфекции на фоне неоадъювантной терапии по схеме АС Т необходимо с профилактической целью применять Г-КСФ на всех последующих циклах, а доза препарата Доцетера® в схеме АС Т должна быть снижена со 100 мг/м^2 до 75 мг/м^2.

Препарат Доцетера® в химиотерапевтической схеме АС ТН

При операбельном раке молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 после эпизода фебрильной нейтропении или инфекции на фоне адъювантной терапии по схеме АС ТН необходимо с профилактической целью применять Г-КСФ на всех последующих циклах, а доза препарата Доцетера® в схеме АС ТН должна быть снижена со 100 мг/м^2 до 75 мг/м^2.

Так как в клинической практике наблюдалось развитие нейтропении на первом же цикле химиотерапии, следует учитывать нейтропенический риск и общепринятые в настоящее время рекомендации и при необходимости применять Г-КСФ.

В случае развития стоматита 3 или 4 степени тяжести дозу препарата Доцетера® в схеме АС ТН следует снизить со 100 мг/м^2 до 75 мг/м^2.

Для коррекции дозы трастузумаба см. информацию в инструкции по применению трастузумаба.

Препарат Доцетера® в комбинации с капецитабином

Для коррекции дозы капецитабина при его комбинации с препаратом Доцетера® см.

цисплатином и фторурацилом в случае развития фебрильной нейтропении или присоединения инфекции, несмотря на прием Г-КСФ, дозу препарата Доцетера следует уменьшить до 60 мг/м^2. При последующем развитии эпизодов осложненной нейтропении рекомендовано уменьшить дозу препарата Доцетера с 60 мг/м^2 до 45 мг/м^2. Если развивается тромбоцитопения 4 степени, то дозу препарата Доцетера рекомендуется уменьшить с 75 мг/м^2 до 60 мг/м^2. Последующее возобновление циклов препарата Доцетера возможно при количестве нейтрофилов >1500/мкл и тромбоцитов >100000/мкл; в случае сохранения токсичности лечение следует прекратить.

При развитии других видов токсичности коррекция дозы препарата Доцетера проводится в соответствии с нижеприведенными рекомендациями, приведенными в таблице:

Токсичность	*Коррекция дозы*
Диарея 3 степени	Первый эпизод: Уменьшить дозу фторурацила на 20%.
Диарея 4 степени	Первый эпизод: Уменьшить дозу фторурацила и Доцетеры на 20%. Повторный эпизод: прекратить лечение.
Стоматит 3 степени	Первый эпизод: Уменьшить дозу фторурацила на 20%. Повторный эпизод: отменить фторурацил при последующих циклах. Третий эпизод: Доцетеры на 20%.
Стоматит 4 степени	Первый эпизод: Отменить фторурацил при последующих циклах. Повторный эпизод: уменьшить дозу Доцетеры на 20%.

Для получения рекомендаций по коррекции дозы цисплатина смотри его инструкцию по медицинскому применению.

инструкцию по медицинскому применению капецитабина.

При применении препарата Доцетера® в комбинации с капецитабином при первом появлении токсичности 2 степени тяжести, которая сохраняется к началу следующего цикла, следующий цикл лечения может быть отложен до снижения токсичности до 0-1 степени тяжести, при этом во время следующего цикла лечения вводится 100% первоначальной дозы.

У пациентов с повторным развитием токсичности 2 степени тяжести или первым развитием токсичности 3 степени тяжести в любое время цикла, лечение откладывается до снижения токсичности до 0-1 степени тяжести, затем лечение препаратом Доцетера® возобновляется в дозе 55 мг/м^2.

При любом последующем появлении токсичности или появлении любой токсичности 4 степени тяжести введение препарата Доцетера® должно быть прекращено.

Комбинированная терапия, включающая препарат Доцетера®, при немелкоклеточном раке легкого

Препарат Доцетера® в комбинации с цисплатином или карбоплатином

У пациентов, которые первоначально получали доцетаксел в дозе 75 мг/м^2 в комбинации с цисплатином или карбоплатином и у которых количество тромбоцитов в предыдущем цикле снижалось до 25000/мкл, или у пациентов, у которых развилась фебрильная нейтропения, или у пациентов с тяжелой негематологической токсичностью, доза доцетаксела в последующих циклах должна быть снижена до 65 мг/м^2.

Для коррекции дозы цисплатина см. инструкцию по применению цисплатина.

Препарат Доцетера® в комбинации с цисплатином и фторурацилом при раке желудка или раке головы и шеи

Пациенты, получающие препарат Доцетера® в комбинации с цисплатином и фторурацилом, в соответствии с существующими общепринятыми рекомендациями должны получать противорвотные препараты и достаточное дополнительное введение жидкости (гидратацию). Для уменьшения риска осложнений нейтропении следует применять Г-КСФ.

Если, несмотря на применение Г-КСФ, возникают эпизоды фебрильной нейтропении, длительной нейтропении или нейтропенической инфекции, дозу препарата Доцетера® следует уменьшить с 75 мг/м^2 до 60 мг/м^2.

При последующем развитии эпизодов осложненной нейтропении рекомендовано уменьшить дозу препарата Доцетера® с 60 мг/м^2 до 45 мг/м^2. При развитии тромбоцитопении 4 степени тяжести дозу препарата Доцетера® рекомендуется уменьшить с 75 мг/м^2 до 60 мг/м^2. Последующие циклы с применением доцетаксела возможны при количестве нейтрофилов > 1500/мкл и тромбоцитов > 100000/мкл. При упорном сохранении данных токсических проявлений лечение следует прекратить.

Рекомендованная коррекция доз при развитии токсичности у пациентов, получающих препарат Доцетера® в комбинации с цисплатином и фторурацилом (ФУ)

Токсичность	Коррекция режима дозирования
Диарея 3 степени тяжести	Первый эпизод: уменьшить дозу ФУ на 20% Повторный эпизод: уменьшить дозу препарата Доцетера® на 20%.
Диарея 4 степени тяжести	Первый эпизод: уменьшить дозы препарата Доцетера® и ФУ на 20% Повторный эпизод: прекратить лечение.
Стоматит/мукозит 3 степени тяжести	Первый эпизод: уменьшить дозу ФУ на 20% Повторный эпизод: прекратить только прием ФУ во всех последующих циклах. Третий эпизод: уменьшить дозу препарата Доцетера® на 20%
Стоматит/мукозит 4 степени тяжести	Первый эпизод: прекратить только

	прием ФУ во всех последующих циклах Повторный эпизод: уменьшить дозу препарата Доцетера® на 20%.

Для получения рекомендаций по коррекции доз цисплатина и фторурацила см. инструкции по их применению.

У пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи, у которых развилась осложненная нейтропения (включая пролонгированную нейтропению, фебрильную нейтропению или инфекцию), во всех последующих циклах с профилактической целью рекомендуется применение Г-КСФ (например, с 1 по 15 день цикла).

Особые группы больных

Больные с нарушенной функцией печени

У больных с уровнем трансаминаз в плазме крови (АЛТ и/или АСТ), превышающим более, чем в 1,5 раза верхнюю границу нормы (ВГН), и/или щелочной фосфатазы, превышающей более, чем в 2,5 раза ВГН, рекомендуемая доза препарата Доцетера составляет 75 мг/м^2. У больных с повышенной концентрацией билирубина и/или повышенной активностью АЛТ и АСТ (>3,5 ВГН) в сочетании с повышением активности щелочной фосфатазы более, чем в 6 раз превышающей ВГН, применять Доцетера не рекомендуется.

Данные относительно применения доцетаксела в комбинации с другими препаратами у пациентов с нарушением функции печени, в настоящее время отсутствуют.

Дети

Безопасность и эффективность доцетаксела у детей изучена недостаточно, имеется ограниченный опыт применения у детей.

Пожилые люди

Отсутствуют какие-либо специальные рекомендации по применению доцетаксела у пожилых людей.

При комбинации с капецитабином у пациентов старше 60 лет рекомендуется снижение начальной дозы капецитабина (см. инструкцию по медицинскому применению капецитабина).

Особые группы пациентов

Дети

Безопасность и эффективность препарата Доцетера® у детей не изучена. Имеется ограниченный опыт применения препарата Доцетера® у детей. Пока не установлена эффективность и безопасность применения препарата Доцетера® при раке носоглотки у детей и подростков от 1 мес. до 18 лет. Препарат Доцетера® не применялся у детей по показаниям: рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, рак предстательной железы, рак желудка и рак головы и шеи, за исключением малодифференцированного рака носоглотки (тип I и II).

Пациенты пожилого возраста

Исходя из данных популяционного фармакокинетического анализа, отсутствуют специальные указания по применению препарата Доцетера® у лиц пожилого возраста. У пациентов 60 лет и старше при комбинации препарата Доцетера® с капецитабином рекомендуется снижение дозы капецитабина на 25 % (см. инструкцию по применению капецитабина).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Исходя из фармакокинетических данных, полученных для препарата Доцетера® в монотерапии в дозе 100 мг/м^2, у пациентов с активностью АЛТ и/или АСТ > 1,5 ВГН или активностью щелочной фосфатазы > 2,5 ВГН, рекомендованная доза препарата Доцетера® составляет 75 мг/м^2. У пациентов с

	повышением концентрации билирубина в крови (> 1 ВГН) и/или с повышением активности АЛТ и АСТ (> 3,5 ВГН) в сочетании с повышением активности щелочной фосфатазы (> 6 ВГН), не может быть рекомендовано снижение дозы и не следует без строгих показаний применять доцетаксел. Комбинация препарата Доцетера® с цисплатином и фторурацилом при лечении пациентов с раком желудка не применялась у пациентов с повышением активности АЛТ и/или АСТ (> 1,5 ВГН) в сочетании с повышением активности щелочной фосфатазы (> 2,5 ВГН) и повышением концентрации билирубина в крови (> 1 ВГН). У таких пациентов не может быть рекомендовано снижением дозы и не следует без строгих показаний применять доцетаксел. В настоящий момент отсутствуют данные относительно применения препарата Доцетера® в комбинации с другими препаратами у пациентов с нарушениями функции печени. *Пациенты с нарушениями функции почек* Отсутствуют данные по применению доцетаксела у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек.
Инструкции по приготовлению раствора для внутривенного введения. **а) Приготовление предварительно смешанного раствора** Перед разведением флаконы с препаратом и растворителем необходимо в течение 5 минут выдержать при комнатной температуре. Все содержимое флакона с растворителем добавляют во флакон с концентратом. Флакон с полученной смесью перемешивают осторожно покачивая его в течение 45 сек (Не встряхивать!) и оставляют на 5 мин при комнатной температуре, после чего раствор проверяют на гомогенность и прозрачность (наличие пены даже через 5 мин является нормой). Предварительно смешанный раствор должен использоваться для приготовления раствора для инфузий немедленно. **б) Приготовление раствора для инфузии** Необходимый объем предварительно смешанного раствора, содержащего 10 мг/мл доцетаксела, в соответствии с требуемой дозой разбавляют 5 % раствором декстрозы или 0,9 % раствором натрия хлорида до	***Приготовление инфузионного раствора*** **а) Приготовление предварительно смешанного раствора препарата Доцетера® (с концентрацией доцетаксела 10 мг/мл)** Концентрат для приготовления раствора для инфузий препарата Доцетера® необходимо предварительно развести в прилагаемом растворителе. Если флаконы с препаратом-растворителем хранились в холодильнике, то перед разведением их необходимо в течение 5 минут выдержать при комнатной температуре (ниже 25 °С). Все содержимое флакона с растворителем в асептических условиях набирается с помощью иглы в шприц (флакон размещается слегка под углом) и вводится во флакон препаратом Доцетера®. После извлечения иглы содержимое флакона с полученной смесью перемешивают путем переворачивания флакона вверх и вниз в течение 45 с (не встряхивать!) и оставляют на 5 мин при комнатной температуре, после чего

концентрации не более 0,74 мг/мл. Полученный раствор следует использовать в течение 4 часов. Раствор для инфузии перед введением необходимо осмотреть, при наличии осадка раствор следует уничтожить. Предварительно смешанный раствор доцетаксела желательно использовать сразу после приготовления, а раствор для инфузии должен быть использован в течение 4-х часов (включая часовую инфузию) при комнатной температуре и обычных условиях освещенности.	раствор проверяют на гомогенность и прозрачность (наличие пены даже через 5 мин является нормой из-за содержания полисорбата 80 в составе препарата). Предварительно смешанный раствор содержит доцетаксел в концентрации 10 мг/мл и должен быть немедленно использован для приготовления раствора для инфузий. **б) Приготовление раствора для инфузии** Необходимый объем предварительно смешанного раствора в соответствии с требуемой дозой вводится в мешок для инфузий или флакон, содержащий 250 мл 5 % раствора декстрозы или 0,9 % раствора натрия хлорида. Если требуемая доза доцетаксела превышает 200 мг, то ее следует разводить в большем объеме раствора для инфузий, чтобы концентрация доцетаксела не была выше 0,74 мг/мл. Содержимое мешка для инфузий или флакона следует перемешать с помощью вращательных движений. Инфузия полученного раствора должна быть проведена не позднее 4 ч после приготовления (включая 1 ч введения) при хранении при комнатной температуре (ниже 25 °С) и обычных условиях освещенности. Предварительно смешанный раствор препарата Доцетера® и раствор для инфузии, как и любые другие препараты для парентерального применения, необходимо осматривать перед введением; при наличии осадка раствор следует уничтожить. Остатки препарата и все материалы, использованные для его разведения, следует утилизировать в соответствии со стандартными предписаниями.
Форма выпуска Концентрат для приготовления раствора для инфузий 40 мг/мл во флаконах. По **0,5 мл** (20 мг/0,5 мл); **1,25 мл** (50 мг/1,25 мл); **1,50 мл** (60 мг/1,5 мл); **1,75 мл** (70 мг/1,75 мл) или **2 мл** (80 мг/2 мл) препарата во флаконах USP тип I, укупоренных резиновой пробкой и обжатых алюминиевой крышкой с пластиковой вставкой FLIP OFF (контроль первого вскрытия). По **1,5 мл; 3,75 мл; 4,50 мл; 5,25 мл** или **6 мл** растворителя во флаконах USP тип I,	**Форма выпуска** Концентрат для приготовления раствора для инфузий 40 мг/мл во флаконах. По **0,5 мл** (20 мг/0,5 мл); **1,25 мл** (50 мг/1,25 мл); **1,5 мл** (60 мг/1,5 мл); **1,75 мл** (70 мг/1,75 мл); **2,0 мл** (80 мг/2,0 мл); **2,75 мл** (110 мг/2,75 мл); **3,0 мл** (120 мг/3,0 мл) или **4,0 мл** (160 мг/4,0 мл) препарата во флаконах USP тип I, укупоренных резиновой пробкой и обжатых алюминиевой крышкой с пластиковой вставкой FLIP OFF (контроль первого вскрытия). По **1,5 мл; 3,75 мл; 4,5 мл; 5,25 мл; 6,0 мл;**

укупоренных резиновой пробкой и обжатых алюминиевой крышкой с пластиковой вставкой FLIP OFF (контроль первого вскрытия). По 1 флакону препарата и 1 флакону растворителя в пластиковом поддоне вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.	**8,25 мл; 9,0 мл или 12,0 мл** растворителя во флаконах USP тип I, укупоренных резиновой пробкой и обжатых алюминиевой крышкой с пластиковой вставкой FLIP OFF (контроль первого вскрытия). По 1 флакону препарата и 1 флакону растворителя в пластиковом поддоне вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.
Производитель лекарственной формы Эриохем С.А., Аргентина Произведено для компании Генфа Медика С.А., Швейцария Упаковщик/ Организация, осуществляющая выпускающий контроль качества 1) Лаборатория Тютор С.А.С.И.Ф.И.А., Ав. Хуан де Гарай 842/48, Буэнос-Айрес, Аргентина или 2) ООО «Протера», Россия Юридический адрес: 119421, Москва, Ленинский пр., д.99 Тел. (495) 662-50-63, факс (495) 662-50-61	**Производитель лекарственной формы** Эриохем С.А., Аргентина Произведено для компании Генфа Медика С.А., Швейцария **Упаковщик/ Организация, осуществляющая выпускающий контроль качества** 1) Лаборатория Тютор С.А.С.И.Ф.И.А., Авенида Эва Перон 5824/30 и улица доктор Хосе-Игнасио де ла Роса 5921/23/25/27/33, Буэнос-Айрес, Аргентина или 2) ООО «Протера», Россия Юридический адрес: 119421, Москва, Ленинский пр., д.99 Тел. (495) 662-50-63, факс (495) 662-50-61

Генеральный директор
ООО «СОЛЮР Фармасьютикал Групп»

О.Г. Рогова